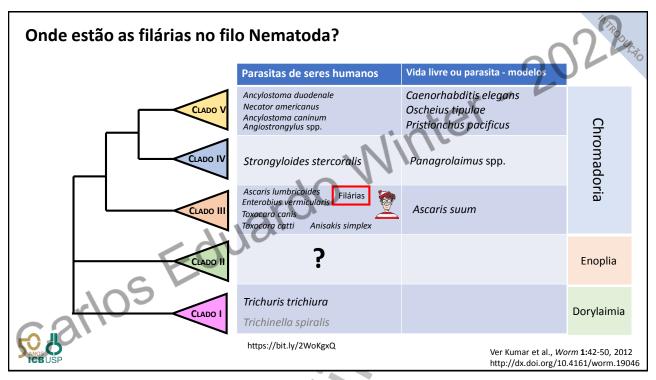


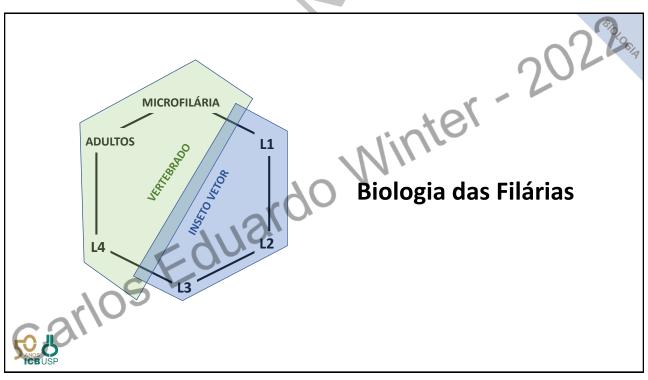
## As filarioses

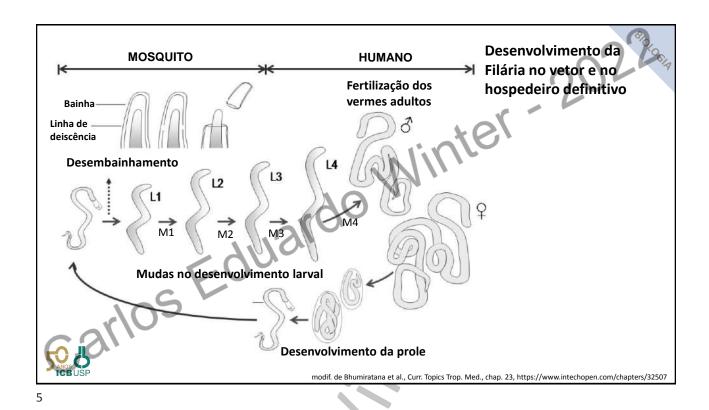
- As filarioses afetam 150 milhões de pessoas em mais de 80 países com cerca de 1 bilhão sob risco de infecção.
- 2. As filárias causam dois tipos de doenças: (1) filariose linfática (que pode levar ao desenvolvimento da elefantíase) e (2) oncocercose (que pode levar a uma condição conhecida como cegueira dos rios).
- 3. As espécies causadoras da filariose linfática são: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *B. timori*. Os vermes adultos podem viver por décadas no hospedeiro definitivo
- 4. A oncocercose é causada por Onchocerca volvulus
- 5. Todas as filárias precisam de um artrópode vetor:
  - W. bancrofti é transmitida por mosquitos
  - O. volvulus é transmitida por borrachudos (gênero Simulium)

    Mansonella spp. é transmitida por borrachudos ou mosquito-pólvora (gênero Culicoides)

\_







Desenvolvimento da microfilária no útero da fêmea

MEMBRANA
VITELINICA

modif. de Miyazaki - An Illustrated Book of Helminthic Zoonoses - IMFJ - 1991

#### Simbiose filária-Wobachia

- Na década de 1970 foram observadas por microscopia eletrônica, pela primeira vez em filárias, estruturas com forma de bactérias intracelulares. Esses achados foram desconsiderados nos 20 anos seguintes.
- 2. Em 1994 o Projeto Genoma de filárias, apoiado pela OMS, permitiu a redescoberta das *Wolbachias* de filárias.
- 3. Inicialmente as sequências de DNA genômico de *Wolbachia* foram considerados como contaminantes.
- 4. Hoje em dia foram encontrados simbiontes do gênero *Wolbachia* na maioria das filárias, incluindo aquelas que causam a filariose linfática e a oncocercose.
- 5. Em 2005 Mark Taylor propôs que as *Wolbachia* fossem consideradas como alvos para tratamento das filarioses.

Slatko et al., Symbiosis 51:55-65, 2010

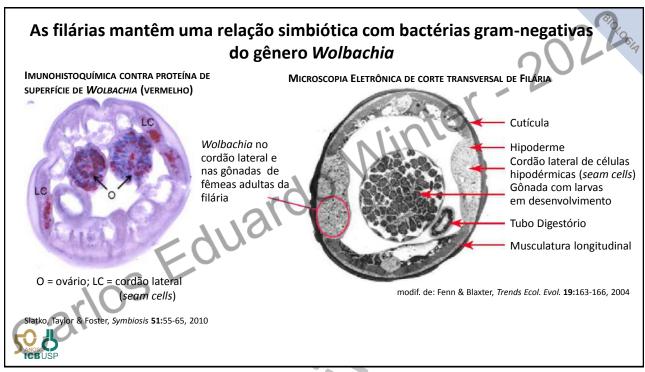
7

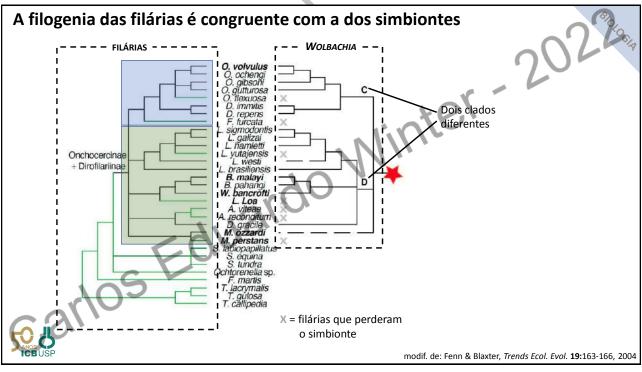
#### Simbiose filária-Wobachia

- Estudos subsequentes mostraram que antibióticos como doxiciclina ou rifampicina inibiam a embriogênese, causavam infertilidade das fêmes, inibição do desenvolvimento larval, possuindo efeito macrofilaricida (morte dos vermes adultos).
- Wolbachia são α-proteobactérias endossimbióticas obrigatórias que estão mais intimamente relacionadas aos gêneros Ehrlichia e Anaplasma. A espécie tipo foi descrita pela primeira vez no mosquito Culex pipiens em 1924.
- 8. São pleiomórficas, variando de 0,2 a 4µm em tamanho e residem em um nicho intracelular obrigatório dentro de vacúolos derivados do hospedeiro.
- A célula é Gram-negativa, com uma membrana interna e outra externa, mas perdeu muito da estrutura típica da parede celular, incluindo o peptidoglicano.

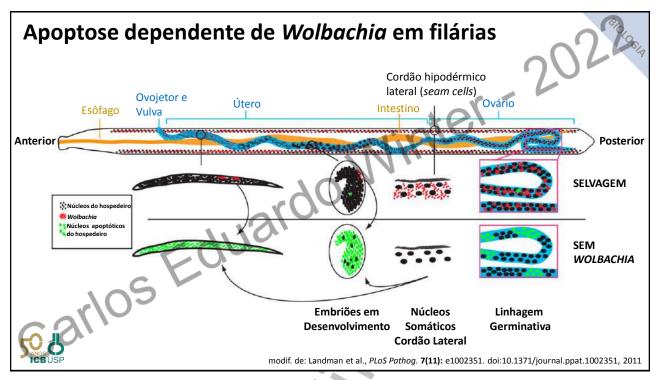


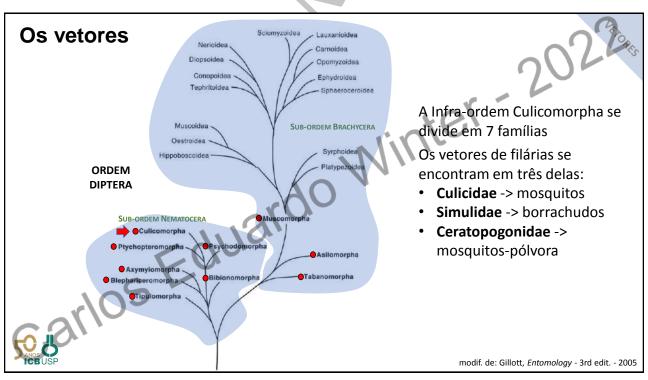
Slatko et al., Symbiosis 51:55-65, 2010



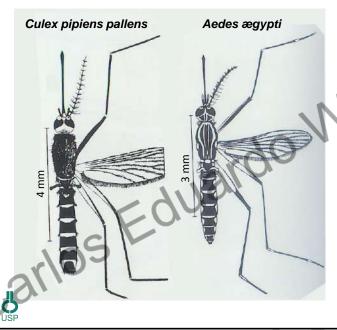


q





#### Mosquitos fêmeos da subfamília Culicinae

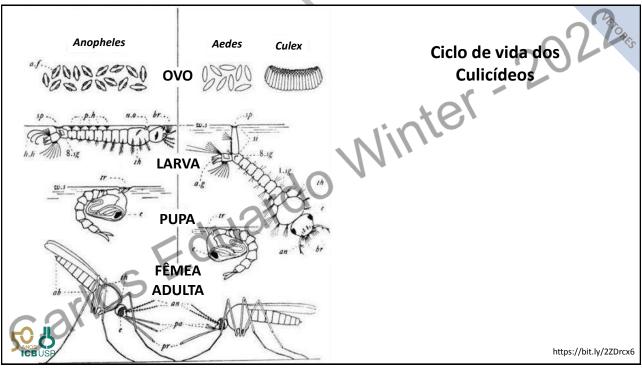


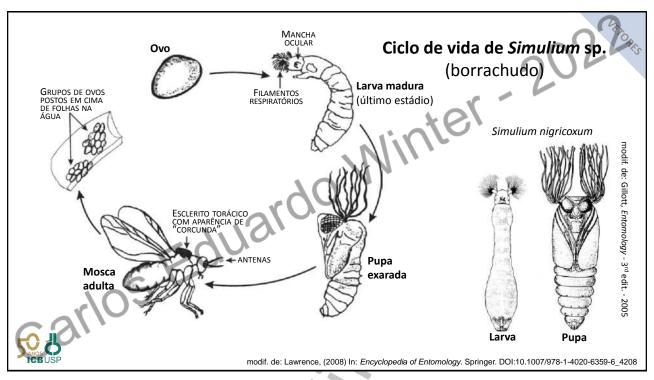
"Há duas palavras clássicas não relacionadas grafadas como **aedes** - o substantivo de duas sílabas em latim **aedes** (em dicionários antigos algumas vezes grafado **ædes**), que siginifa "um edifício"; e o adjetivo grego de três sílabas **aedes** ( $\alpha\eta\delta\eta\sigma$ ), que significa "odioso". Meigen adotou a segunda dessas duas palavras como o nome do gênero de mosquitos, transliterando-o no latim zoológico como "Aedes".

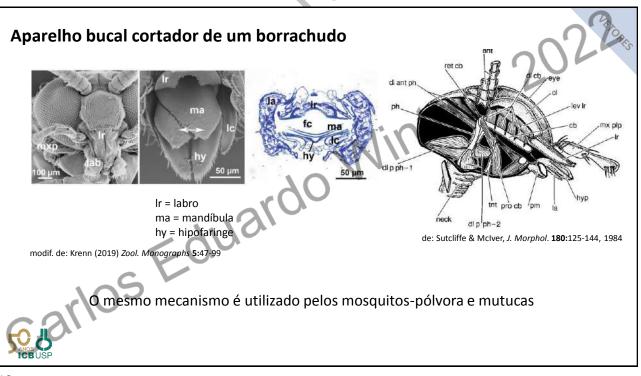
[Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 54:407-408, 1960]

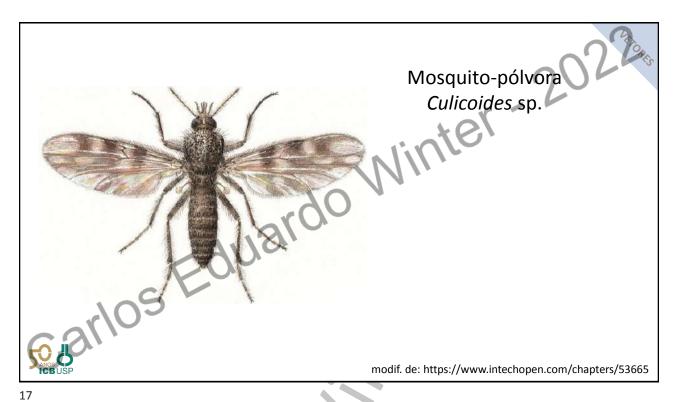
modif. de Miyazaki – An Illustrated Book of Helminthic Zoonoses – IMFJ - 1991

13

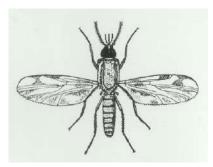












# Culicoides spp. = maruim ou mosquito pólvora

Fêmeas se alimentam de sangue; volumes variam de 10 a 100 nL!!!





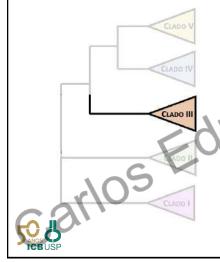
Culicoides sonorensis

19



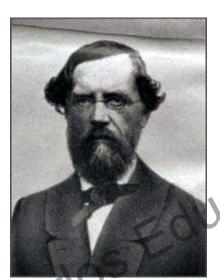
# Wuchereria bancrofti

(filariose linfática; elefantíase)



Após a picada de um mosquito infectado, as larvas infectantes (L3i) entram nos vasos linfáticos e linfonodos onde elas amadurecem em vermes adultos esbranquiçados e longos. Os adultos vivem por 5 anos, e fêmeas produzem microfilárias na corrente sanguínea, em alguns casos periodicamente.

21



Otto Eduard Heirinch Wucherer (1820-1873)

Nasceu no Porto (Portugal), filho de pai alemão e mãe brasileira

Viveu em Salvador dos seis aos sete anos de idade onde o pai era gerente de uma casa comercial

De volta à Alemanha, forma-se em medicina na Universidade de Tübingen

Volta ao Brasil em 1843, indo morar em Salvador

Fundador da Helmintologia brasileira, foi o primeiro a usar o microscópio no Brasil (!)

Em 1866 observou pela primeira vez, na urina de um paciente com filariose, as microfilárias, cujas formas adultas foram descritas mais tarde por Bancroft

de: https://bit.ly/2YXEPY4

#### Elefantíase escrotal



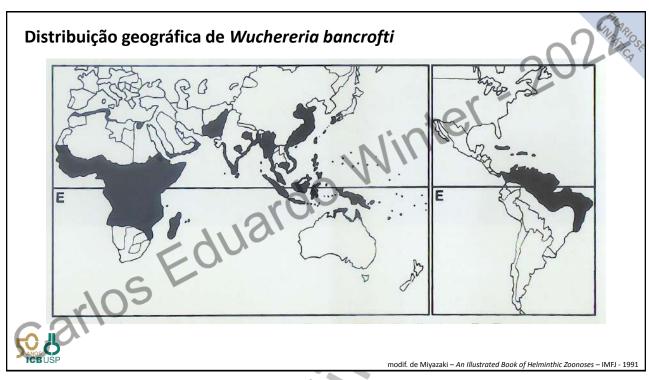


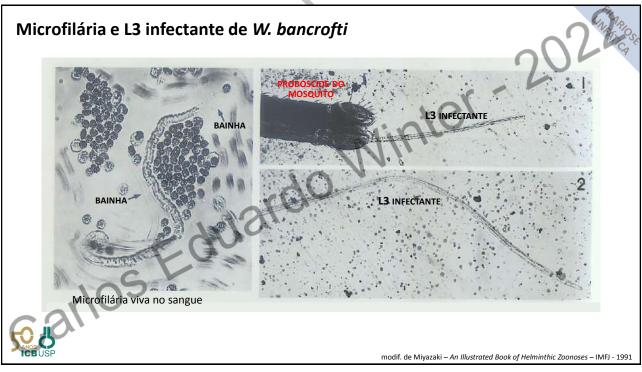
#### Características clínicas

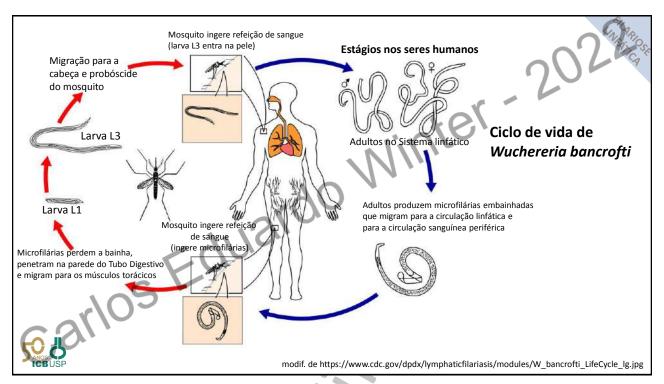
- 1. A maioria dos pacientes é assintomática, apesar da microfilaremia.
- 2. A Infecção aguda pode apresentar adenolinfangite aguda (ADL), dermatolinfangioadenite (DLA), febre e eosinofilia tropical pulmonar.
- 3. Manifestações crônicas incluem linfedema (que pode progredir para elefantíase) e hidrocele (que pode ser unilateral ou bilateral).
- 4. Comprometimento renal com liberação de líquido linfático na pelve renal causa quiluria, que pode resultar em anemia e hipoproteinemia.

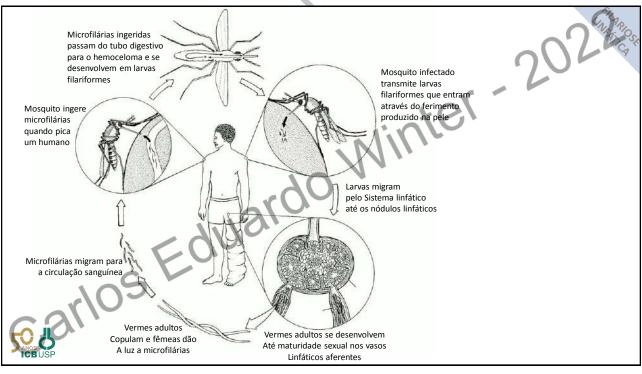


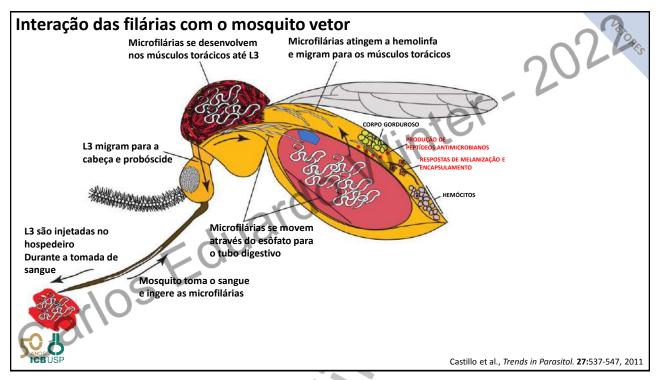
23

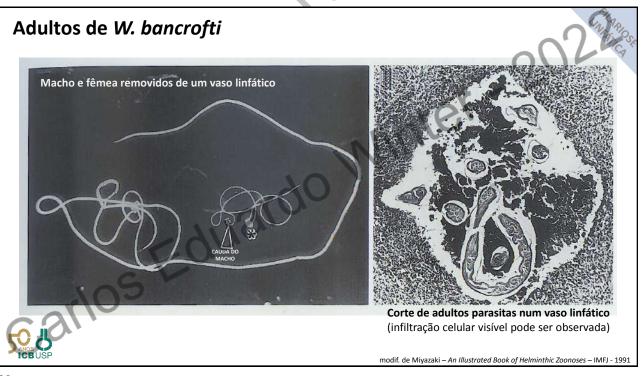


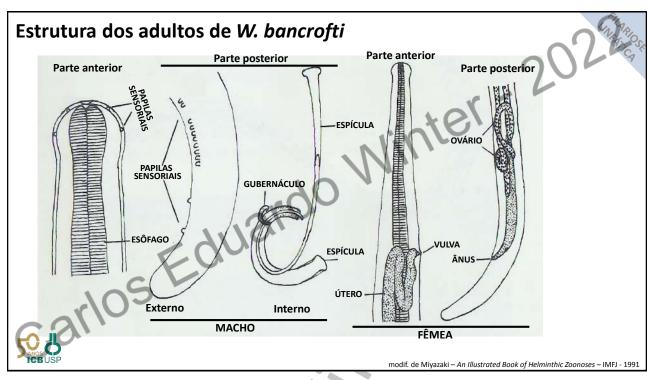


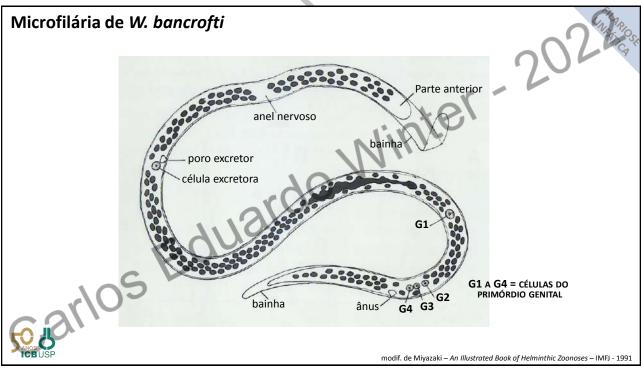














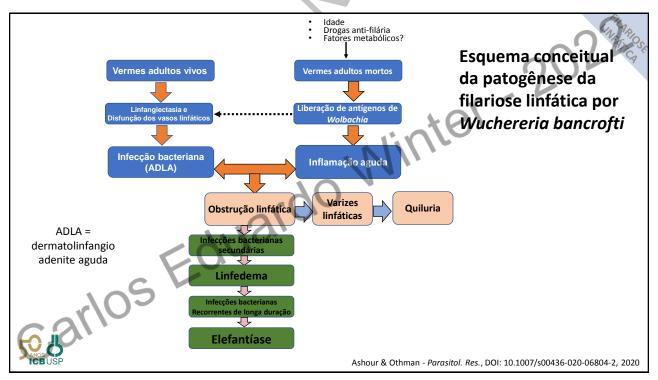
#### Diagnóstico

- 1. Esfregaço sanguíneo uma amostra de sangue deve ser recolhida entre 22:00h e 02:00h (a não ser que o paciente esteja no Pacífico Sul quando ela pode ser recolhida durante o dia) e corada com Giemsa ou corante de Wright. Microfilárias são ocasionalmente vistas no fluido da hidroceele, urina quilúrica ou aspirados dos linfonodos.
- 2. Ensaios de antígeno filariano circulante (CFA) estão disponíveis para infecções com *W. bancrofti* e podem ser realizados a qualquer momento do dia.
- 3. Testes sorológicos podem ser positivos mas não distinguem as diferentes espécies, ou infecções presentes de anteriores. Imunoensaio e ensaios baseados em PCR também foram desenevolvidos.
- **4. Testes moleculares** testes de PCR espécie específicos só estão disponíveis para pesquisa.

#### Diagnóstico

- Ultrassonografia dos vasos linfáticos no cordão espermático podem mostrar vermes adultos móveis.
- 6. Avaliação de co-infecção com oncocercose e mansonelose em áreas onde essas doenças são endêmicas, elas devem ser excluídas antes de administrar o tratamento para filariose, pois podem ocorrer reações inflamatórias graves.

35





# 

#### **Tratamento**

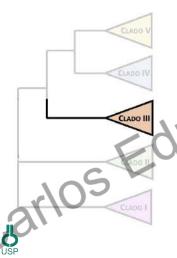
- 1. Dietilcarmabazina (DEC) (6mg/kg/dia por 12 dias) é o tratamento de escolha para filariose linfática. Efeitos colaterais: febre, dor de cabeça, náusea, artralgia.
- 2. Doxiciclina (200 mg/dia por 4 a 6 semanas) tem atividade macrofilacida e reduz a patologia e a doença leve a moderada.
- 3. Pacientes com infecção concomitante com oncocercose devem ser tratados com ivermectina (150 μg/kg em dose única), seguida pelo tratamento padrão para filariose.
- 4. Tratamento em massa de populações em áreas endêmicas usam doses únicas anuais de DEC ou em cobinação com albendazol ou ivermectina.



39

# Onchocerca volvulus

(oncocercose, cegueira-dos-rios)



O. volvulus possui duas linhagens caracterizadas na África ocidental: (1) a linhagem grave que induz doença ocular grave em grande proporção dos infectados; (2) a linhagem moderada que causa menor proporção de doença ocular.







# **Epidemiologia**

- 1. Oncocercose é a segunda causa mundial de cegueira infecciosa. Cento e vinte milhões de pessoas estão sob risco, e estima-se que 37 milhões de pessoas estejam infectadas.
- 2. Ocorre na África Ocidental, Oriental e Central, com focos esparsos nas Américas Central e do Sul. As formas africana e americana de oncocercose apresentam sintomas e características diferentes, possivelmente devido aos padrões de picada dos vetores.
- 3. Muitas linhas de evidência sugerem que existem pelo menos duas linhagens de Onchocerca volvulus - uma linhagem de savana e uma linhagem de floresta.
  - A linhagem de savana é mais comum nas florestas e savanas da África Ocidental e presume-se que seja a cepa que induz os casos mais graves de patologia ocular e cegueira.

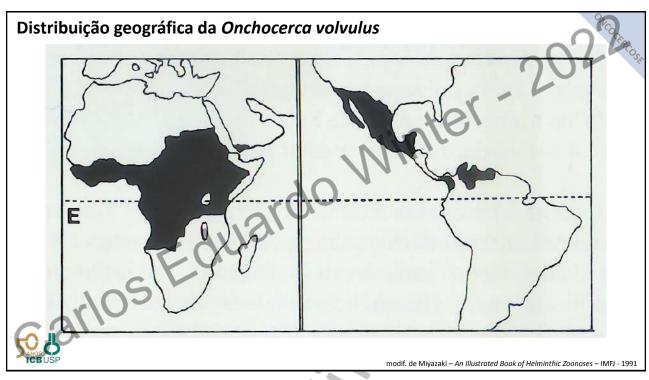


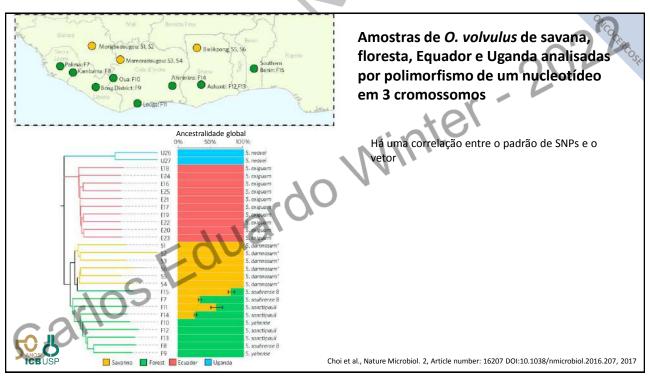
43

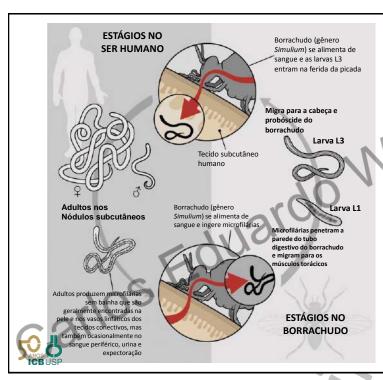
#### **Epidemiologia**

b. A linhagem de floresta é endêmica na floresta tropical da África Ocidental, e os cientistas notaram que as áreas endêmicas nessas regiões têm mais casos de hiperpigmentação e outras doenças de pele relacionadas à oncocercose Eduardo V [https://stanford.io/3uEQ5nq]









# Ciclo de vida de Onchocerca volvulus

Na África é transmitido pelo Simulium damnosum (complexo de espécies crípticas)

No Brasil quatro espécies são responsáveis pela transmissão de *O. volvulus* na região norte: *Simulium guianense Simulium incrustatum Simulium oyapockense Simulium roraimense* 

https://youtu.be/qhym5SfWrWE

47



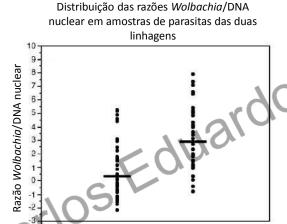
#### Características clínicas

- Oncocercose ocular O primeiro sinal é a presença de microfilárias no olho ao exame com lâmpada de fenda. Manifestações adicionais incluem ceratite puntiforme, ceratite esclerosante, uveite, atrofia ótica e corioretinite.
- 2. Oncercose dérmiça coceira generalizada é geralmente o primeiro sintoma. Sinais iniciais incluem pápulas inflamatórias pruríticas, e despigmentação. Linfadenopatia pode se desenvolver, particularmente na região inguinal. Fibrose dos linfonodos podem resultar em obstrução linfática e elefantíase.
- **3. Nódulos subcutâneos** nódulos fibrosos (oncocercomas) contendo vrmes adultos podem se desenvover sobre proeminências ósseas.



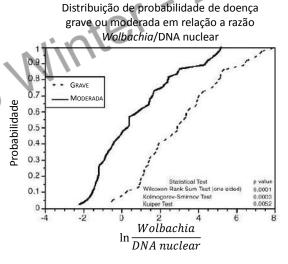
49

# A quantidade de Wolbachia nas filárias de O. volvulus predizem o comportamento das duas linhagens



Grave

Moderada



modif. de: Higazi et al., Mol. Biochem. Parasit. 141:109-112, 2005

#### Características clínicas

- 4. Microfilárias vivas provocam pouca resposta inflamatória, mas os juvenis em degeneração na pele muitas vezes resultam em uma severa dermatite.
- 5. A dermatite aparece devido à inflamação causada pela liberação de bactérias *Wolbachia* das microfilárias mortas.
- 6. Tratamento com antibióticos, como doxiciclina para matar as *Wolbachia* melhora drasticamente as പ്രാര്ക്ക പ്രവേദ Parasitology 141 (2005) 109–112
- 7. Embora a oncocercose seja mais comumente associada à cegueira, na realidade, é uma doença sistêmica crônica que causa danos extensos no tecido musculoesquelético de indivíduos infectados [https://stanford.io/3uEQ5nq]
- 8. Além disso, esta doença leva a mudanças adversas no sistema imunológico de indivíduos infectados e, em algumas áreas da África, está intimamente associada a taxas aumentadas de epilepsia, perda de peso e parada de crescimento.

  [https://stanford.io/3uEQ5nq]



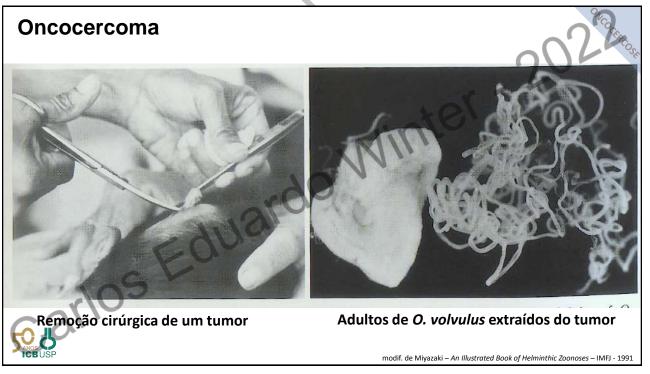
#### A oncocercose na África

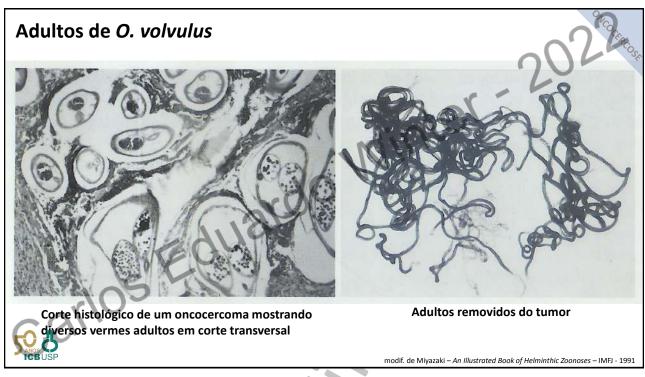


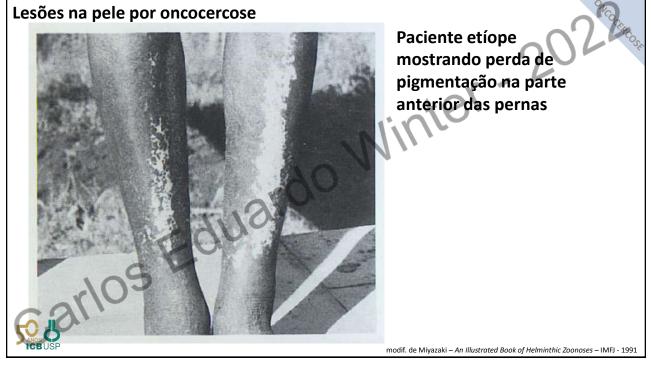












#### Diagnóstico

- 1. Biópsia de pele detecção de microfilárias é diagnóstica, mas biópsias podem ser negativas no início da doença. Um mínimo de duas, de preferência seis, biópsias devem ser obtidas e incubadas em salina por 24h antes de examinadas.
- 2. Exame de lâmpada de fenda isso pode mostrar microfilárias na câmara anterior do globo ocular.
- 3. Teste de Mazotti consiste em administrar uma dose de 50 mg de DEC por via oral, que resulta na morte das microfilárias e exacerbação dos sintomas. Deve ser usada somente em pacientes com suspeita de oncocercose e exames de biópsia e lâmpada de fenda negativos. Ele é contraindicado em indivíduos com grande carga parasitária pois há o risco de reações severas.

57

#### Diagnóstico

- 4. Teste localizado uma preparação tópicas de DEC pode ser administrada na pele para examinar reação dérmica localizada. É uma alternativa útil à biópsias de pele em áreas de baixa prevalência, não invasiva, e mais sensível que as biópsias de pele.
- 5. Sorologia testes sorológicos não estão facilmente disponíveis, pois a prevalência de sorologia positiva é alta na ausência de infecções ativas em adultos que retornam de áreas endêmicoa e podem permanecer positivos por diversos anos. Há também reatividade cruzada significante em ELISAS entre diferentes filárias.
- **6. Testes de antígeno** eles podem ser mais confiáveis que a sorologia, pois eles só são positivos em pacientes com infecções ativas.



#### Diagnóstico

- 7. Testes moleculares ensaios de PCR altamente sensíveis foram desenvolvidos mas não estão disponíveis para rotina clínica.
- 8. Ultrassom pode identificar vermes adultos em nódulos subcutâneos. - al

59



#### **Tratamento**

- Ivermecina é o tratamento de escolha mata as microfilárias e tem algum efeito nos vermes adultos (macrofilárias). Efeitos colaterais incluem febre, prurido, dor de cabeça e artralgia.
- Doxiciclina é ativa contra Wolbachia, a bactéria endossimbiótica dentro de O. volvulus, e portanto é macrofilaricida. Doxiciclina (100 mg/dia por 6 semanas), seguida de uma única dose de ivermectina (150 μg/kg em dose única), tem se mostrado eficiente. Rifampicina e azitromicina também possuem atividade contra Wolbachia.
- 3. Outros agentes moxidectina é um agente vermífugo de uso veterinário que possui atividade macro- e microfilaricida. Closantel, outra droga de uso veterinário, também é uma terapia potencial.



61



# WHO declares Ecuador free of onchocerciasis (river blindness

1 October 2014 | Departmental news | Geneva

Ecuador has become the second country in the world after Colombia to be declared free of onchocerciasis (also known as river blindness) after successfully implementing elimination activities for decades.

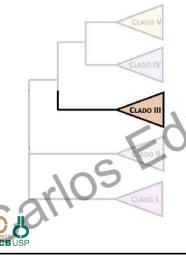
- Quatro países foram verificados pela OMS como livres de oncocercose após implementar atividades de eliminação por décadas: Colômbia, Equador, México e Guatemala.
- No final de 2017, três outros países pararam a administração em massa de drogas antifiláricas e completaram 3 anos de de vigilância pós tratamento em ao menos uma área de transmissão: Venezuela, Uganda e Sudão.
- 1,8 milhões de pessoas vivem em áreas que não mais necessitam tratamento em massa com administração de drogas para oncocercose.

https://www.who.int/news/item/01-10-2014-who-declares-ecuador-free-of-onchocerciasis-(river-blindness)



# Mansonella spp.

(mansonelose)



Há três espécies de filárias que causam a mansonelose em humanos: *M. perstans, M. streptocerca* e *M. ozzardi*.

No Brasil temos infecções somente por *M. perstans* e *M. ozzardi*.

*M. ozzardi* originalmente era o único parasita do gênero *Mansonella* que se sabia infectar humanos.

Assim mansonelose estava restrita a esta espécie até meados dos anos 1980.

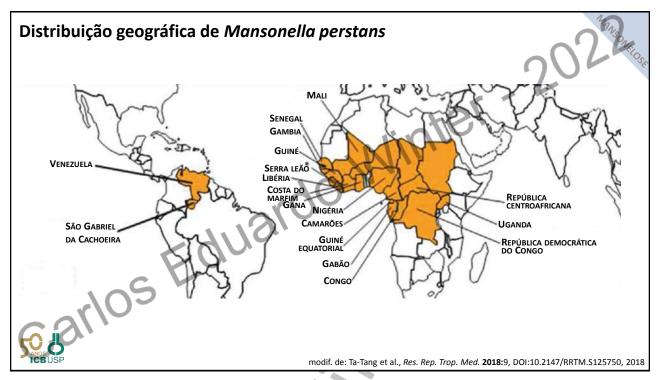
Antes disso as infecções com as outras duas espécies eram conhecidas como estreptocercose e filariose perstans.

Atualmente sabe-se que *M. ozzardi* apresenta simbiose com *Wolbachia*. *M. perstans* não possui o simbionte. Ainda não há evidências para a presença do simbionte em *M. streptocerca*.

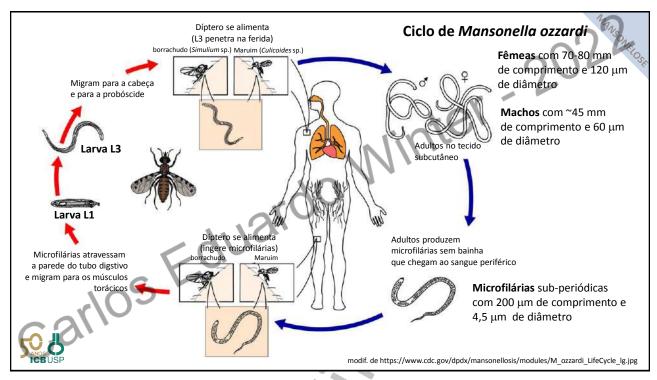
63

#### **Epidemiologia**

- Filárias do gênero Mansonella estão entre as causas mais comuns de parasitemias sanguíneas e são encontradas distribuídas amplamente pela África e América Latina.
- 2. M. perstans é a mais comum das filárias causadoras de mansonelose e é endêmica em grande parte da África sub-saariana, bem como na parte norte da floresta Amazônica, indo desde o Brasil equatorial até as costas do Caribe e da America do Sul. Estudos moleculares sugerem que essa espécie, como O. volvulus, chegou ao Novo Mundo com o tráfico de escravos da África.
- 3. M. ozzardi possui uma distribuição desigual em manchas que vão do sul do México ao noroeste da Argentina.







#### Características clínicas

(Ta-Tang et al., Res. Rep. Trop. Med. 2018:9)

- 1. Pouco se sabe sobre sua patologia ou sintomatologia, sendo comumente vista como inócua e raramente causando sintomas clínicos moderados.
- 2. Estudos recentes na Amazonia brasileira encontraram correlações significantes entre infecções com *M. ozzardi* e alguns sintomas clínicos.
- 3. Observações recentes sugerem que a mansonelose pode influenciar a resposta do sistema imune humano e isso pode alterar o desenvolvimento de infecções concomitantes, como malária.
- 4. Há descrição de alguma patologia ocular relacionada com *M. perstans*, como edema das pálpebras e proptose.



#### Características clínicas

(Ta-Tang et al., Res. Rep. Trop. Med. 2018:9)

- 5. Apesar de estudos epidemilógicos apoiarem a noção de que infecções com M. ozzardi são na maioria assintomáticas, eles também mostram que infecções com essa filária podem estar associadas com dor nas juntas, calafrios nas pernas, dor de cabeça e lesões na córnea.
- Turistas infectados com M. ozzardi descreveram fatiga, problemas respiratórios, inchaço dérmico e coceira. No entanto, faltam evidências de que esses sintomas ocorram regularmente em ambientes endêmicos.



69

# Diagnóstico

(Ta-Tang et al., Res. Rep. Trop. Med. 2018:9)

- 1. O diagnóstico clínico é muito complicado e pouco confiável.
- 2. O diagnóstico parasitológico é geralmente feito em biópsias de pele ou esfregaços de sangue para busca de microfilárias.
- 3. As microfilárias de todas as espécies de Mansonella não são embainhadas.
- 4. Imunodiagnóstico deve ser feito dosando IgG4 anti-filária, mas não igG total.
- 5. Diagnóstico molecular pode ser realizado para fins de pesquisa com PCR. Em 2017 foi descrito um método de LAMP (Loop-mediated isothermal amplification; ver https://bit.ly/3FpiC5x) para filárias, que provavelmente poderá ser usado para diagnóstico de rotina de mansonelose.

## Cauda de três microfilárias que não possuem bainha

202 100

Mansonella perstans



Mansonella ozzardi







modif. de Miyazaki - An Illustrated Book of Helminthic Zoonoses - IMFJ - 1991

71

#### **Tratamento**

(Ta-Tang et al., Res. Rep. Trop. Med. 2018:9)

- Das três filárias que causam a mansonelose humana M. perstans é considerada a mais difícil de tratar. Atualmente não há diretrizes internacionais para o melhor tratamento.
- 2. DEC + mebendazol parece ser o tratamento antiparasitário mais eficiente para reduzir a microfilaremia.
- 3. O uso de ivermectina para o tratamento de *M. ozzardi* se mostrou efetivo contra microfilárias. Uma única dose de ivermecitna administrada a adultos infectados é capaz de reduzir a microfilaremia tanto a curto como longo prazo.
- 4. Eventos adversos no entanto foram observados em pacientes com mansonelose tratados com ivermectina. Dois pacientes idosos da Argentina desenvolveram reação adversa após tratamento com ivermectina. Os pacientes se recuperaram 2-3 dias depois.

#### **Tratamento**

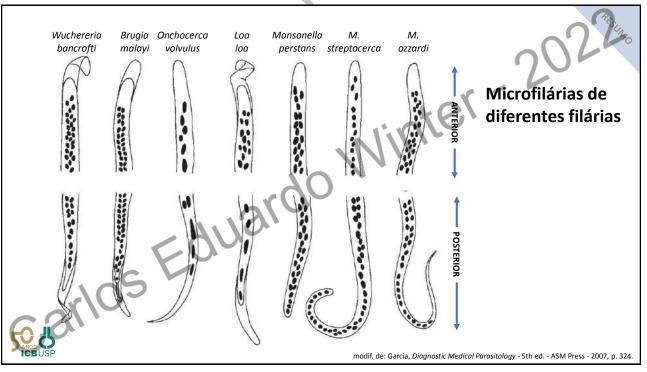
(Ta-Tang et al., Res. Rep. Trop. Med. 2018:9)

- 5. DEC possui pouco ou nenhum efeito sobre as microfilárias de M. ozzardi.
- 6. Uma vez que *M. ozzardi* possui *Wolbachia* endossimbiótica, pode ser que a mansonelose na região Amazônica possa ser tratada com antibióticos, apesar deles não poderem ser utilizado para tratamentos em massa, uma vez que os tratamentos preconizados duram seis semanas.
- Recentemente as quinazolinas CBR417 and CBR490 se mostraram eficientes para eliminar Wolbachias em doses únicas num modelo experimental de infecção por filária em roedores

(Hübner et al., Internat J Parasit. 12:18-27, DOI:10.1016/j.ijpddr.2019.12.001, 2020)

Estudos na África mostram que uma única dose de ivermectina de 150 μg/kg de peso corporal suprime as microfilárias de *M. streptocerca* por um ano ou mais. O mesmo foi observado com *M. ozzardi* num estudo realizado na Amazônia brasileira.

73



					Caracte	erísticas das Mic	rofilárias	
Espécie	Distribuição	Vetor	Localização do Adulto	Localização	Periodicidade	Bainha e Aparência	Comprimento (μm)	Núcleos da cauda
Wuchereria bancrofti	•	Aedes, Anopheles)		Sangue, fluido da hidrocele	Noturna, subperiódica	Presente; elegante, movimento de varredura; azul/pálido com Giemsa		Não chegam até a ponta da cuda; ponta da cauda afunila delicadamente; núceo terminal alongado
Mansonella perstans	América Central e do Sul; África	maruim, mosquito-pólvora ( <i>Culicoides</i> sp.)	Subcutâneos	Sangue	Nenhuma	Ausente		Contínuos até a ponta da cauda; cauda termina arredondada
Mansonella ozzardi	ŕ		Subcutâneos, possivelmente nas cavidades do corpo	Sangue	Nenhuma	Ausente		Não chegam até a ponta da cuda; cauda afilada
Onchocerca volvulus	América Central e do Sul; África	borrachudo ( <i>Simulium</i> sp.)	Subcutânea	Pele	Nenhuma	Ausente	254 (221-287)	Não chegam à ponta da cauda; cauda termina afilada